

PROSJEKTOPPGAVE I NEVROLOGI

Høsten 2007

***”PATOFSYIOLOGIEN TIL PARKINSON SYKDOM I LYS AV
HEIKO BRAAK SIN TEORI”***

**AV STUD. MED OLE-WILLY LØVDAL GUNDERSEN
UNIVERSITETET I OSLO**

ABSTRACT:

Parkinson's disease (PD), first described by James Parkinson in 1817, is a chronically progressive neurodegenerative disorder with a prevalence of 1-2 % in people over the age of 50. Fully developed PD comprises motor symptoms such as tremor, rigidity, brady- and hypokinesia. The hallmark of PD is degeneration of the DAergic nigrostriatal neurons and DAdeficiency in the striatum, a pathway essential for motor function. Another important pathological feature in PD is the presence of filamentous, cytoplasmic inclusions called Lewy bodies. Lewy bodies are present in DAergic neurons of the substantia nigra as well as in other brain regions such as the cortex. Neuropathological damage to the amygdala, hippocampus, cholinergic cell bodies and other catecholaminergic cells is also common.

Dr. Heiko Braak, from the Institute of Clinical Neuroanatomy, J. W. Goethe University, Germany, shared his own insights about the progression of Parkinson's disease (PD) in 2003. Specifically, he identified 6 major stages about the process of PD. Moreover, he and some of his colleagues have found that idiopathic Parkinson's disease (IPD) is a multi-system disorder in the course of which only a few predisposed nerve cell types in specific regions of the human brain become progressively involved. He found that the underlying neuropathological process begins in clearly defined sites and advances in a predictable sequence.

When Braak first published his theory many neurologist all over the world found it revolutionary in its new way of describing the six stages in pathophysiology. Since then, the Braak-theory has got neurologists around the world to discuss whether it is true or not. Most of the discussion is related to whether all patients can be put in the same stages of the process in PD. Some find it hard to believe that the underlying neuropathological process begins in the same clearly defined sites in all patients with PD. Why don't all patients have the same symptoms if the disease advances in a predictable sequence. Also, why have Braak defined six different stages and called the three first only pre-symptomatically. Up to date we are used to define fully developed PD with motor symptoms such as tremor, rigidity, brady- and hypokinesia. If Braak's theory is true, the definition has to be altered. My intention in this article is to see whether this theory can explain all forms of parkinsonism, it's pathophysiology, symptoms and treatment, including the non-motoric symptoms.

BAKGRUNN:

I denne oppgaven skal jeg se på årsaksforholdet og patofysiologien bak Parkinson sykdom. Jeg vil spesielt legge vekt på patofysiologien og hvordan man i den senere forskning har kommet nærmere årsakene og utviklingsforståelse av sykdommen. Sentralt i oppgaven står teorien til Heiko Braak om at sporadisk parkinsonisme har et opphav i en ascenderende prosess som starter i hjernestammen og ender opp i sentrale områder og til slutt cortex. Braak sin inndeling av sykdomsutviklingen i 6 stadier har skapt debatt. Om teorien kan forklare alle forhold ved sykdommen er noe av det som diskuteres.

Braak har mange tilhengere av teorien sin, men teorien har en del svakheter på noen punkter som gjør at den ikke kan forklare hele årsaksforholdet ved sykdommen

Jeg vil med denne oppgaven prøve å belyse teorien til Braak fra ulike vinkler i lys av det man til nå vet om patofysiologien til Parkinson sykdom.

Metode: Grunnlaget for prosjektoppgaven er en gjennomgang av litteratur i PubMed. Samt relevant bakgrunnsinformasjon hentet fra diverse lærebøker.

GENERELL INTRODUKSJON TIL PARKINSON SYKDOM

Parkinsonisme er en samlebetegnelse på en rekke kroniske nevrologiske sykdommer som likner på hverandre, og som alle kjennetegnes ved at de gir problemer knyttet til bevegelse og bevegelighet. Parkinson sykdom karakteriseres av nigrostrialt celletap og tilstedeværelse av intracellulære inklusjoner kalt Lewy legemer. Selv om pasienter med parkinsonisme kan ha problemer med å bevege seg, fører sykdommen derimot ikke til krafttap eller lammelser. Ved siden av essensiell tremor er Parkinson sykdom den vanligste neurodegenerative motoriske sykdommen med en prevalens på fire millioner mennesker verden over. Den øker med alderen og når en topp rundt 70- 80-årsalderen.

Parkinson sykdom er den vanligste formen av parkinsonisme og er vist og finnes i rundt 70-75 % av dem med kjent parkinsonisme [29]. Andre former for parkinsonisme kan komme som resultat av multiple lakunære infarkter i basalgangliene som del i cerebrovaskulær sykdom, ofte kalt vaskulær parkinsonisme. Encephalitter og meningitt kan også gi parkinsonistiske symptomer. Vi kaller det da gjerne sekundær form for parkinsonisme. Mer skjeldne former av parkinsonisme kan være senfølger etter overdoser eller etter utsettelse for toxiner eller forgiftninger, herunder også karbonmonoksidforgiftninger. Man er da avhengig av at skaden skjer i hjernen i de områdene som inneholder dopaminnevroner. I praksis er det vanskelig å skille de ulike sykdommene fra hverandre. Det er spesielt vanskelig å skille dem i starten av sykdomsprosessen. Man har av den grunn gått mer over til å omtale alle under samlebetegnelsen parkinsonisme.

Betegnelsene parkinsonisme og Parkinson sykdom refererer til James Parkinson, en allment praktiserende lege i London. I 1817 publiserte han en liten bok ”*An essay on the shaken palsy*” Hans beskrivelser var gode, men han hadde misforstått på noen områder. James Parkinson gav tilstanden det latinske navnet *paralysis agitans* da han antok at det dreide seg om lammelser (svekket muskelkraft) [1,2]. Senere fant man ut at pasientenes bevegelsesproblemer ikke var reelle krafttap eller lammelser, men et resultat av manglende samarbeid mellom de aktuelle kjernene i hjernen som er med på å styre våre bevegelser.

Siden James Parkinsons tid har mange forskere verden over forsøkt å komme nærmere en forståelse av sykdommen. I 1953 fant man at pasienter med sykdommen hadde et betydelig tap av celler i substantia nigra [3]. Senere i 1960 ble neurotransmitteren dopamin relatert til sykdommen [5]. Da levodopa, et forstadium til dopamin som passerer blod-hjerne barrieren, ble vist å ha en symptombedring ble ny forståelse av sykdommen og behandlingen av den en inspirasjonskilde for videre forskning. Levodopa blir omdannet til dopamin i hjernen og gir som oftest en rask og effektiv symptombedring ved Parkinson sykdom [6].

Til tross for gode resultater hos mange av pasientene med parkinson sykdom, er det noen som ikke kommer i mål med medikamentell behandling. Et problem ved lang tids behandling med levodopa kan være at hver medikamentdose varer kortere etter hvert som sykdommen utvikler seg. Dette kan få symptomene til å variere (fluktuere) og øke på mot hver dose. Når antall hjerneceller som også kan lagre dopamin til det blir behov for det avtar, blir også lagringskapasiteten mindre. Dette fordi antall hjerneceller blir mindre etter hvert som sykdommen progredierer.

Ved levodopa-behandling av parkinson prøver man å få en tilnærmet normalmengde dopamin i basalgangliene i hjernen. Dersom mengden dopamin er for lav får vi parkinsonistiske symptomer som kjennetegnes av redusert bevegelighet. Er dosen for høy derimot blir hjernen overstimulert og dette fører til økt bevegelighet i form av raske, rykkvise eller vridende bevegelser, såkalte dyskinesier (eller hyperkinesier). En god behandlingseffekt forutsetter altså korrekt dose levodopa til enhver tid.

Moderne behandling av parkinsonisme innebærer en kombinasjon av flere medikamenter, inkludert COMT-hemmere. Den hjelper til slik at mer levodopa kommer inn i hjernen og gir en mer stabil behandlingseffekt gjennom hele døgnet [4, 5].

I en del tilfeller av langtkommet sykdom er ikke de tiltakene som er nevnt over tilstrekkelige for å få bukt med de motoriske komplikasjonene. Hos disse kan kirurgisk behandling bli aktuelt. Kirurgisk behandling, med kronisk stimulering av hjernestammen ved å sende høyfrekvent elektrisk strøm gjennom elektroder kan bedre symptomene uten å lage permanente skader i hjernen [7, 28]. Denne behandlingen ble mer aktuell utpå 1990 tallet etter at man hadde oppnådd gode resultater.

Virkningsmekanismen er en ”bedøving” av hjernecellene i målområdet. Man reduserer på den måten aktiviteten i området med overaktivitet og hjelper på den måten til med å opprette balanse mellom forskjellige viktige områder i hjernen slik at symptomene reduseres og bevegessevnen blir mer normal. Kirurgisk behandling er derimot begrenset til en liten

subgruppe av pasienter med flukturerende motoriske symptomer og invalidiserende tremor. Spesielt gjelder dette pasienter som etter en tid med medikamentell behandling ikke når et godt nok resultat

Forskere har også de siste tiårene lagt mer vekt på å forstå de ikke-motoriske symptomene ved sykdommen. Faktum at mange av disse symptomene ikke responderer på dopaminerg behandling indikerer at også andre neurotransmittersystemer er involvert i sykdomsutviklingen. Dette er med på å øke bevisene på at parkinsonisme utvikles fra et begrenset område i hjernen til å omhandle flere systemer.

Til tross for nye fremskritt i sykdomsforståelsen av parkinsonisme og mange hypoteser rundt patogenesen og behandlingen, alt fra matinntak til røyking, står mange spørsmål ubesvarte i henhold til progresjonen og selve patofysiologien.

Parkinsonisme er en klinisk diagnose. Det vil si at legen selv kan stille diagnosen ved å se på og undersøke pasienten. Kun post mortum undersøkelser av hjernen vil kunne gi oss svar på om Lewy legemer er til stede. Det samme gjelder substans tap i substantia nigra. Man er av den grunn avhengig av en god klinisk undersøkelse for å stille diagnosen presist.

Kardinaltegnene ved Parkinsonisme er triaden akinesi, rigiditet og tremor, hvorav to må være til stede for at diagnosen skal kunne stilles [32]. I tillegg kommer kriteriet om at man må ha oppnådd respons ved levodopabehandling.

Til tross for disse kardinaltegnene har neuropatologiske studier vist at opp mot 20 % av de med diagnostisert Parkinson sykdom har en annen årsak til symptomene [30]. Det er også viktig å kjenne til andre assosierte tegn som øker mistanken til Parkinson sykdom ved diagnoseringsstidspunktet. Det er vist at dersom man har flere assosierte tegn ved diagnosetidspunktet desto sikrere kan man være når man stiller diagnosen endelig.

Dette kan være erfaringsmessig vanskelig, spesielt med lite fremtredende tremor. Blant andre assosierte tegn er manglende medsving av en eller begge armer ved gange; defekte posturale reflekser og ustøhet; foroverlutende flektert holdning med korte, subbene skritt, med tendens til propulsjon og retropulsjon; monoton stemme og dysartri, mimikkfattig ansikt; redusert øyeblikking, mikrografi; patologiske primitive reflekser (glabella- palmomental- og corneamandibular refleks), samt varierende grad av demens. For ikke å glemme depresjoner.

Symptomer fra det autonome nervesystem blir ofte klinisk oversett, men er av praktisk betydning for pasienten. Disse symptomene er spyttflod, økt svette- og talgproduksjon med salveansikt (facies oleosa), defekt temperaturregulering, orthostatisk hypotensjon, dysfagi, forlenget tømningstid av magesekken, obstipasjon og neurogen blæreparese.

Ved klinisk undersøkelse finnes også lett til moderat blikkparese oppad, ingen pareser, normale myotatiske reflekser og normal nedadvendt plantarrefleks.

I en studie av Shulman et. al. fra 2001, konstaterte man at 12 % av 199 pasienter hadde ikke-motoriske symptomer etter 7 år. Man fant også at de ikke-motoriske symptomene ble verre å hanskles med desto lengre og mer utbredt sykdommen var kommet [9]. Et vidt spekter av neuropsykiatriske problemer inkludert hukommelsestap, samt autonome dysfunksjoner og søvnvansker vil gjøre livssituasjonen betydelig verre å takle for pasienter med parkinson sykdom. Spesielt med tanke på daglig funksjon og livskvalitet.

Parkinson sykdom er som sagt tidligere en klinisk diagnose og baserer seg på å finne minst to av fire karakteristiske kjennetegn, akinesi, rigiditet og hviletemor, samt posturale endringer. I tillegg må man ha dokumentert effekt av Levodopa. Både SPECT (Single-photon emission computer tomography) og PET scanning (position emission tomography) gjøres i dag i forskningsøyemed indirekte et svar på hvor langt kommet sykdommen er [17]. Man benytter seg da av dopamin-ligandere. Man har ved hjelp av dette klart å vise at reduksjonen av ligand bindingen har sammenheng med de motoriske symptomene.[18-20] Selv om dette er vist i ulike forsøk brukes dette for det meste i forskning.

Akinesi betyr manglende bevegelse og anses for å være det mest fundamentale svikttegn ved Parkinson sykdom [29]. Ved parkinsonisme kan bevegelsen bli nedsatt på to måter: sykdommen kan føre til at det blir vanskelig å starte viljestyrte bevegelser, og bevegelsene kan bli langsommere. Akinesi er betegnelsen på det første av disse to problemene, mens betegnelsen på langsommere bevegelser er bradykinesi.

Mekanismen bak akinesi synes å være økt inhibisjon av nerveceller i det eksterne segment av globus pallidus i den indirekte striatofugale impulsvei fra putamen gjennom basalgangliene til den ventrolaterale thalamuskjerne. Dette medfører forsterket inhibisjon av neuroner i thalamus med svekket thalamocortical fasilitering av corticalt utløste bevegelser [29]. Den ofte samtidig tilstedeværende bradykinesien innebærer redusert hastighet eller tempo ved utførelsen av voluntære bevegelser.

Akinesien gjør det vanskelig for pasientene å utføre mer komplekse rytmiske og repetitive bevegelser, samt serier av enkeltbevegelser som er avhengig av hverandre. Repetitive bevegelser blir utført tiltagende langsomt og deres amplitude blir gradvis mindre, for eksempel ved mikrografi. Den siste bevegelsen i en sekvens utføres dårligere enn om bevegelsen da blir utført isolert ved for eksempel fingertapping testen. Hovedproblemet synes å være en svikt i evnen til å veksle mellom forskjellige programmer i en overordnet motorisk plan.

Rigiditet er patologisk økt muskeltonus og er klinisk karakterisert ved jevn motstand i nesten like stor grad gjennom hele den passive strekningen av en muskel (gruppe), uavhengig av hastigheten muskelen strekkes med. Legen undersøker muskelspenningen ved å bøye og strekke håndleddet, albuen eller et annet ledd mens pasienten prøver å slappe av. Rigiditeten merkes som en stivhet i leddet/økt motstand mot bevegelsen [29]. Ved parkinsonisme er motstanden ofte ikke helt jevn. Legen merker en rykkvis motstand, nesten som om det skulle være et tannhjul inne i leddet og at leddet glipper over hver av tennene på tannhjulet. Dette kalles tannhjulsrigiditet og er svært karakteristisk for parkinsonisme.

Rigiditetens patofysiologi er ikke fullstendig klarlagt [29]. Den er avhengig av afferente impulser fra periferien, først og fremst fra muskulaturen selv. Hos pasienter med parkinsonisme kan det påvises en økt muskelspoleaktivitet ved mikroneurografisk registrering, men verdiene går tilbake til det normale dersom pasienten slapper av. De fleste spinale reflekser og den presynaptiske inhibisjonen av muskelspoleafferenter til spinale neuroner er alle normale ved parkinsonisme. Det har derfor vært antatt at årsaken til rigiditeten ligger på et supraspinalt nivå og involverer såkalte transcorticale strekkreflekser med lang latenstid som er økt spesielt ved langsom strekk av muskulaturen. Det antas derfor at dette skyldes inadekvat kontroll av motorisk cortex fra supplementær motorisk cortex pga redusert input fra eksitatoriske thalamocorticale neurone [29]. Dette er derimot ikke bevist.

Tremoren ved parkinsonisme er vanligvis av hviletype med en frekvens på 4 til 6 Hz, men kan også være til stede ved posturale forhold som gir tremor [29]. Den er mest uttalt distalt i armene, men kan også manifestere seg i beina, hodet, haken og tungen. Tremoren begynner som regel ensidig og oftest i en arm for så å bre seg til benet og eventuelt senere til motsatt sides ekstremiteter. Den forsvinner ved voluntære bevegelser og under søvn, og aksentueres av kulde og emosjonelle forhold. I hendene opptrer tremor som såkalt "pille-trille tremor" med

alternerende fleksjon og ekstensjon av pekefingeren kombinert med add- og abduksjon av tommelfingeren slik at disse slår mot hverandre. Tremor blir ansett som det vanligste motoriske symptomet og er til stede hos 60-70 %. Likevel finner man ikke tremor hos 25 % av pasientene ved parkinson [3, 29].

PATOFYSIOLOGI:

Parkinsonisme, herunder Parkinson sykdom, er en langsam progressiv sykdom som forstyrrer bevegelsesmønster, muskelkontroll og balanseevnen. Parkinsonisme refereres ofte til som idiopatisk da årsaken er ukjent. Det som likevel er kjent er at sykdommen progredierer på bakgrunn av celletap i substantia nigra. Samtidig er det vist å dannes α -synuklein positive Lewy legemer i de gjenværende nevronene. I tillegg til nedgradering av det dopaminerge systemet, er også andre ascenderende subcortical transmittersystemer affiserte: det cholinerge systemet (nucleus basalis av Meynert), det noradrenerge systemet (locus coeruleus) samt det serotonerge systemet (raphe nucleus dorsalis). I tillegg har man funnet kortikale forandringer og amyloid plakk ved obduksjon [34].

Utpå 90-tallet fant forskere en sammenheng mellom mutasjoner på genet som koder for α -synuklein og familiær form for Parkinson. Dette ledet igjen til oppdagelsen av at α -synuklein er en av hovedkomponentene i Lewy legemene. Man har i dag kjennskap til flere ulike loci som har sammenheng med utviklingen av parkinsonisme [35].

Samtidig har kunnskapen om dette gitt verdifull innsikt i den molekulære patogenesen. I dag mener man å ha nok bevis for at oksidativ stress, mitokondrial dysfunksjon og involvering av ubiquitin-protease systemet representerer den sentrale molekulære gangen i patogenesen av parkinson.

Parkinsonisme kan oppstå på bakgrunn av sykdomsutviklinger relater til en reduksjon av dopaminnivået i hjernen. Dette kan skje etter en infeksjon, såkalt postinfeksiøst, eller ha årsakssammenheng med en vaskulær bakgrunnslidelse. I tillegg har vi de som er en del av en generell nevrodegenerativ lidelse. Til tross for at parkinsonisme kan ha mange bakgrunnslidelser er likevel Parkinson sykdom den vanligste. I tillegg til de kliniske funnene er man her avhengig av å finne Lewy legemer post mortem for å ha lov til å kalle det Parkinson sykdom. Man er av den grunn avhengig av at man følger de strenge retningslinjene for å stille denne diagnosen. Det er vist at med økt nøyaktighet under anamnese og undersøkelse leder til nøyaktigere diagnostikk [13,14].

I starten av sykdomsutviklingen er det spesielt vanskelig å gi en sikker diagnose, dette da symptomene kan ha ulike karakteristika og gi et noe varierende forløp. Det er derfor lett å gi en feil diagnose og fører lett til unødige undersøkelser og prøver av pasienten [13]. Andre grep man kan bruke for å sikre seg en mer nøyaktig diagnose av Parkinson sykdom, i tillegg til triaden av akinesi, tremor og rigiditet, er asymmetri av de motoriske symptomene, hviletremor og god respons ved levodopabehandling.

Multisystematrofi (MSA) og Progressiv supranukleær parese (PSP) er to av differensial diagnosene til parkinson [29]. Alvorlig autonom dysfunksjon, balanseproblemer/falltendens og lammelser av øyenes muskeltur ved sykdomsdebut er uvanlig og gjør at man bør tenke på disse sykdommene. I tillegg bør man tenke på en spesiell form for demens med Lewy legemer, kalt (DLP) dersom de parkinsonistiske trekkene er preget av tidlige kognitiv svekkelse. Dette bør man spesielt tenke på dersom demensen er preget av vekselvise hallusinasjoner.

BRAAK-TEORIEN

I 2003 publisert Heiko Braak og medarbeidere en artikkel som har forsøkt å belyse hva som foregår i hjernen når sykdommen utvikler seg [12]. Denne artikkelen har vakt betydelig oppmerksomhet og diskusjon. Dette da den hypotese som Braak legger frem kan være med på å endre vårt syn på hva Parkinsons sykdom er og hvilke mekanismer som regulerer utviklingen av sykdommen. Resultatene fra denne studien synes å tyde på at den patologiske prosess ved Parkinsons sykdom sprer seg fra kjerneområde til kjerneområde etter et spesifikt mønster [4]. Videre understreker undersøkelsen at Parkinsons sykdom er en multisystem hjernesykdom, men med forskjellig affeksjon av hjernen etter hvor langt sykdomsprosessen har kommet

Selv om Parkinson sykdom er en klinisk diagnose kan man kun etter postmortem undersøkelser i hjernen konstatere substans tap i substantia nigra. Man kan da påvise spesielle inklusjonslegemer – først Lewy nevritter og senere Lewy legemer. Disse forandringene oppstår i spesifikke typer av nerveceller og forekommer både presymptomatisk og hos pasienter med parkinsonisme. Man antar at perioden fra den patologiske prosess oppstår til utvikling av symptomer tar flere år. I tillegg til substantia nigra vil en rekke ekstranigrale strukturer bli affisert ved Parkinsons sykdom.

Spørsmålet er om den patologiske prosess oppstår samtidig i alle disse strukturer eller om det er en gradvis utvikling fra område til område. Dessuten om en slik utvikling eventuelt skjer etter et forutbestemt mønster regulert av definerte biologiske mekanismer.

For å belyse dette undersøkte Braaks gruppe 41 hjerner fra pasienter med diagnostisert Parkinsons sykdom. Dessuten 69 hjerner med Lewy nevritter/legemer uten kjent Parkinsons sykdom (antatt presymptomatisk sykdom) og 58 kontrollhjerner fra individer uten kjente nevrologiske symptomer eller funn. Basert på undersøkelser av disse hjernene kunne Braaks gruppe konstatere at de fant et konsekvent mønster i de patologiske endringer som gjorde at de har fremmet en hypotese som sier at utviklingen av den patologiske prosess skjer i en forutbestemt rekkefølge og at sykdomsutviklingen kan deles inn i 6 stadier.

I stadium 1 er områder i medulla oblongata affisert. Man finner her lesjoner i dorsale motoriske kjerne av hjernenerve IX/X, samt den intermediære retikulære sone. Finner man i tillegg patologi i deler av subkjernene til retikulær substans og raphesystemet er det stadium 2. Disse to første stadiene ble av Braak regnet som de presymptomatiske stadiene. I disse stadiene er sykdomsutviklingen begrenset til hjernestammen. Det er viktig å merke seg at den grå substansen i mesencephalon, spesielt i substantia nigra, ikke er involvert i de to første stadiene. Først i stadium 3 kommer det tidlige forandringer i substantia nigra med affeksjon av Coeruleus-subcoeruleus komplekset. I stadium 4 har sykdomsprosessen spredt seg til den magnocellulære kjerne i basal forebrain inkludert temporal mesocortex og allocortex. Neocortex er uaffisert. I stadium 5 begynner man å finne forandringer i neocortex, nærmere bestemt subkjerner i thalamus og amygdala. I stadium 6 er ytterligere kjerner av neocortex affisert.

Det oppsiktsvekkende i undersøkelsen var at dersom man fant patologi i neocortex, så var det alltid forandringer i strukturer som tilhørte tidligere stadier. Motsatt var det for eksempel pasienter med patologi i substantia nigra som ikke hadde forandringer i hjernen fra stadium 4, 5 og 6, men de hadde alltid affeksjon i medulla oblongata og pontine tegmentum.

Det synes derfor som om sykdommen starter i nevroner i hjernestammen og sprer seg videre i en forutbestemt sekvens fra kjerneområde til kjerneområde. Denne klassifiseringen viser til at typiske patologiske forandringer, Lewy nevritter og Lewy legemer allerede i stadium 2 har spredt seg fra lavere hjernestammesegmenter, inkludert tractus olfactorius og vagusnerven til substantia nigra.

Dette kan forklare hvorfor symptomer fra tractus olfactorius i form av forandringer i luktesansen, viser seg før motoriske symptomer hos en rekke pasienter. Likeledes reiser dette spørsmål om den nigrostriatale reaksjonsveien er primært skadet eller om denne kommer sekundært til andre skader som allerede er skapt. Dette spørsmålet har reist seg til tross for at man ikke reiser tvil ved årsaksforholdene omkring dopamincelletap i substantia nigra. Man har lenge konstatert at man må ha et betydelig tap, opp mot 70 %, for å få symptomer ved parkinson [5]. Årsaken til dette ligger trolig i både pre- og postsynaptiske kompensatoriske forhold. Dette kan støtte teorien til Braak om at sykdomsutviklingen tar et ascenderende forløp i et gitt mønster.

DISKUSJON:

Til tross for at Braak kunne rapportere disse funnene hos pasientene som var inkludert i studiet, vil dette ikke alene kunne generaliseres til å gjelde alle med sykdommen. Det forklarer ikke andre non-motoriske symptomene som noen av pasientene debuterer med, uten å få affisert luktesansen. Samtidig gir det ingen ikke svar på hvorfor noen debuterer med motoriske symptomer uten å merke andre følgesymptomer.

I en undersøkelse utført av Choi et. al. ved Department of Neurology, College of Medicine, Dong-A University fant man ved undersøkelse av 26 pasienter med parkinson at sakkadebevegelser av øynene var betydelig redusert [33]. Man fant at desto flere tilleggssymptomer som var til stede hos forsøkspersonene desto verre var bevegelsesinnskrenkningen. Det ble ut fra denne studien konkludert med at begrensede øyebevegelser kunne brukes i diagnostikken av sykdommen. I tillegg ble det foreslått at resultatene ved klinisk øyeundersøkelse kunne benyttes for å stage sykdomsutviklingen. Det har vært dokumentert lenge at øyebevegelsene kan være innskrenket hos pasienter med parkinsonisme [29]. Jamfør med glabell-tap testing. Likevel er grunnlaget for lite ved undersøkelsen for at dette kan generaliseres til Braak sin teori.

For å undersøke om Braak hadde rett undersøkte man under oppfølgingen av ”Parkinson prosjektet i Stavanger”, om også den kliniske utviklingen hos pasientene utviklet seg etter et spesielt mønster. Ved å se på den tidsmessige sammenhengen mellom parkinsonisme dominert av instabilitet (såkalt PIGD-parkinsonisme) og utviklingen av demens, kunne man se at ingen med tremordominant sykdom som ble demente først hadde utviklet PIDG-parkinsonisme. Dette ble tolket som at ingen med tremordominant sykdom ble demente eller at disse først utviklet instabilitet før de ble demente. Disse funn synes å støtte Braaks hypoteser [31].

Da teorien til Braak ble publisert i 2003 møtte den en del motstand, dette spesielt da man hevdet ut fra studiet at sykdomsprosessen startet i lavere segment av hjernestammen (kjernene til n. vagus og n. olfactorius) og at sykdommen forble subklinisk inntil substantia nigra ble affisert. Flere studier viser til at man har funnet holdepunkter for at Braak sin hypotese holder mål når sykdomsutviklingen er begrenset. Ved subklinisk og tidlig parkinson. Man finner derimot ingen forskning som støtter teorien når sykdommen er blitt mer fremtredende. Basert på antagelsen om at hjernestammen og lokomotoriske områder i midthjernen (Braak stadie 3 og 4) er viktige for kontroll av balansen og normal gange, mens kortikale affeksjoner (stadie 5 og 6) best kunne relateres til demensutvikling, ville man anta en sekvensiell utvikling av sykdommen.

I doktoravhandlingen til Guido Alves ved Universitet i Bergen fra 2006 tok man for seg risikoene for og utviklingen av, motoriske symptomer [11]. Samtidig ble det undersøkt om det var noen sammenheng mellom dette og utvikling av demens hos de undersøkte. Klinisk erfaring var at en rekke av pasientenes symptomer av motorisk type forandret seg etter hvert som sykdommen utviklet seg. Likeledes at pasienter med parkinson utviklet demens ettersom sykdommen ble verre. Det ble brukt 171 pasienter til studien. Disse var ikke demente ved starten av prosjektet. Alves med medarbeidere fulgte pasientene over en 8 års periode. Samtidig ønsket man å teste ut hypotesen til Braak på bakgrunn av disse pasientopplysningene. Følger sykdomsutviklingen virkelig et fastlagt mønster hos pasienter med Parkinson sykdom?

I studien fant man holdepunkter som bekreftet tidligere forskning om at motoriske symptomer forandrer seg over tid og blir etter hvert dårligere [11]. Resultatene fra undersøkelse konkluderte med at dersom man hadde postural ustabilitet og gangvansker representerte dette i tillegg en større akselerasjonskurve i utvikling av demens. Risikoen for å utvikle demens

innen 4 år ble vist å være rundt 50 % [11]. Dette ble basert på MMSE studier av pasientene. Funnene ble ment å kunne underbygge teorien til Braak om sekvensiell utvikling av parkinsons sykdom. Dette da de motoriske symptomene manifesterte seg før den kognitive svikten ble fremtredende.

Undersøkelsen til Alves med medarbeidere var basert på klinisk funn hos pasientene. Som kjent kan man kun ved undersøkelser post mortem få klare bevis på celletap i substantia nigra og funn av Lewy legemer og dermed konkludere med parkinsonutvikling. En mulig feilkilde kunne derfor være at noen av pasientene var feildiagnostiserte. Essensiell tremor er kjent for å være en av de mange differensialdiagnosene som lett kan forveksles med parkinsonistiske pasienter, da spesielt med tanke på tremoren. Ut fra klinisk undersøkelse hadde de som var tatt med i studien flere enn et kardinaltegn på sykdommen.

Ut fra dyrestudier har man funnet bevis for at også nukleus pedunkulopontinus (PPN) er involvert i postural ustabilitet og evnen til å gå. Flere studier har vist at ved hjelp av dyp hjernestimulering har man forbedret akinesien og postural ustabiliteten hos pasienter med parkinson sykdom. Den klare temporale sammenhengen mellom utviklingen av gange- og balanseproblemer på den ene siden og kognitiv påvirkning på den andre siden ble i studien til

Alves sett på som klare indikasjoner på at patologi i hjernestammen var involvert i utviklingen av kognitive parkinsonistiske symptomer. Dette er bekreftet av obduksjonsrapporter [12,20]. Funnene i Alves sin studie peker på sammenhenger mellom tidlig og sen utvikling av parkinson og at disse kan tas til inntekt for Braak sine hypoteser. Likevel gjenstår det å bevise om nukleus (PPN) pedunkuluspontinus er direkte eller indirekte involvert i utviklingen av demens hos pasienter med parkinsonisme. Man har til nå kun funnet holdepunkter som støtter Braak sine funn. Ingen sikre bevis for at teorien holder mål i alle tilfeller av sykdommen.

I lys av den kunnskapen vi til nå har opparbeidet oss innenfor langvarig nevrologisk forskning er det vanskelig å kunne forsvare Braak sin teori fullt ut. Motstridende argumenter går på hvorfor utviklingen alltid starter med affeksjon av luktesansen for så å videre angripe de autonome kjernene på sin vei opp mot motoriske kjerneområder. Dessuten utvikles ikke alltid demens i siste innstans hos alle pasientene [11, 20,]. Til tross for iherdig innsats har man fortsatt ikke løst gåten bak parkinson sykdom. Man har fått mye ny kunnskap om mulige årsaksforhold og kan behandle symptomene, men man vet fortsatt ikke hvorfor sykdommen

oppstår. Ut fra mange ulike årsaksforhold til sykdomsutvikling, alt fra cerebrovaskulære-, genetiske- og toksiske forhold, bare for å nevne noen, er det derfor vanskelig å kunne argumentere for hvorfor sekundære årsaksforhold skulle kunne følge det samme mønster som sporadisk Parkinson sykdom i følge Heiko Braak [12]. Dette til tross for at årsaksforholdet er annerledes.

Det viktigste argumentet som ville støtte teorien til Braak er om man kunne finne holdepunkter for at kjernene virkelig ble angrepet i et spesielt mønster og som gjorde at man kunne forutse hvilke symptomer som ville komme etter hvert. Dette er i dag umulig, spesielt med tanke på at pasienter med parkinson opplever sykdommen som veldig forskjellig. Noen opplever å få motoriske symptomer veldig tidlig i sykdomsutviklingen. Andre er mer plaget av de non-motoriske symptomene. Andre er nesten ikke plaget av disse igjen. Diskrepansen mellom hva som er forventet ut fra Braak sin teori omsykdomsforløp og hva som er rapporteres fra klinikere om hva slags symptomer parkinsonpasienter kommer til legen med er kanskje den klareste indikasjonen på at teorien ikke kan gjøres universell. De fleste som oppsøker lege kommer med sine motoriske symptomer [22]. Muligheten for at pasienten kan ha flere nevrologiske sykdommer samtidig kan gjøre det vanskelig å gjøre seg opp en klar mening diagnostisk uten å følge pasienten over tid. Dette kan ikke forklares ut fra hvordan Braak sin teori er bygget opp. Ut fra hans teori vil man oppleve motoriske utfall i siste instans av sykdommen etter at flere symptomer har fått manifestert seg [12].

Etter å ha gjennomgått en del artikler som omhandler Braak-teorien slår det meg at det er mange som bruker teorien som referanse i sine skriftlige publikasjoner. Det er derimot ingen som har skrevet noe om selve teorien. Noen strekker seg til å henvise til teorien og peker på at deres funn kan tas til inntekt for at teorien er valid. Ingen har derimot sett på hvilke indikasjoner som er brukt for å komme frem til teorien. Det gjenstår derfor å kunne dokumentere at Braak og medarbeidere sine funn er relevante for sykdomsprosessen og ved det bevise at teorien kan gjøres universell.

KONKLUSJON:

I lys av det man til nå vet om patofysiologien til parkinsonisme, har man funnet at flere kjerner er sykdomaffiserte enn det man tidligere trodde. Sykdommen er progredierende og man har til nå ikke klart å finne en kur. Man har derimot funnet en rekke årsaksforhold som har brakt mye ny kunnskap om hvordan sykdommen utbrer seg og tar form etter hvert som den progredierer. Behandlingsrettede tiltak går i dag i retning av å gjøre hverdagen best mulig for pasienten. I lys av den nye kunnskapen har man forbedret behandlingsopplegget betraktelig. Man kan i stor grad behandle symptomene ved parkinsonisme og gi pasienten et bedre funksjonsnivå i dagliglivet. I skyggen av dette har mange av behandlingsformene i tillegg bivirkninger som kan være likeså vanskelige å håndtere for pasienten. Man er avhengig av et tett samarbeid mellom pasient og lege for at behandlingsresultatet skal bli best mulig. Man er dessverre langt fra å kunne behandle selve sykdommen.

Likeledes har betydningen av de non-motoriske symptomene og så fått større plass i forskningen rundt sykdommen. Mange av følgesymptomene som kommer i kjølevannet av sykdommen tar i dag også større plass i pasientkonsultasjonene der legen blir presentert for et problem i pasientens daglige funksjon. Desto lengre sykdomsutviklingen er kommet jo mer ser man av disse følgesymptomene hos pasienter med parkinsonisme. Selv om man ved klinisk undersøkelse kan finne mange følgesymptomer er det viktig å presisere at enn ikke har å gjøre med parkinsonisme så lenge ikke vi får respons av levodopa og to av tre kardinaltegn er oppfylt i følge definisjonen.

Parkinsons sykdom er nå etablert som en multisystem hjernesykdom. I tillegg synes den progressive nevrodegenerative prosess å utvikle seg i en bestemt sekvens fra nevrområde til nevrområde. Denne utvikling av sykdommen får konsekvenser for hvordan det kliniske bildet utvikler seg over tid og det synes også klart at det må foreligge biologiske reguleringsmekanismer som foreløpig er ukjente, som styrer sykdommens utvikling. Videre forskning basert på dette konseptet kan i fremtiden bringe ny og viktig kunnskap om Parkinsons sykdom og om andre nevrodegenerative sykdommer og kaste lys over Braaks teori om stadieinndeling av sykdommen. Inntil da må man forholde oss til den definisjonen man til nå har brukt på sykdommen; minst to av tre karakteristiske kjennetegn: rigiditet, akinesi og hviletremor (skjelving), samt respons på levodopa-behandling.

For å oppsummere kan man derfor si at Heiko Braak og medarbeidere har kastet en brannfakkellinn i diskusjonen rundt sykdomsutviklingen og årsaksforholdet rundt parkinsonisme, med teorien om staging ut fra sykdomsprogresjonen. Ved å se på andre studier som omhandler temaet, kan man si at en del funn bygger opp under teorien, men ingen har til nå klart å overbevise alle. Heller ikke har andre klart å bevise teorien. Til dette er datainnsamlingene for små. Flere forskere må bygge opp under teorien. Samtidig må man ikke falle for fristelsen til å forkaste resultater som bygger på tidligere data. Gåten bak sykdommen vil kun være mulig å løse dersom man er åpen for alle muligheter og samkjører de fakta som ligger på bordet.

REFERANSER:

1. Parkinson J. *An essay on the shaking palsy*. London, England: Sherwood, Neely and Jones, 1817
2. Charcot JM. Lecture V. on paralysis agitans. In: Sigerson G, translator. *Lectures on diseases of the nervous system*. Philadelphia: HC Lea, 1879
3. Greenfield JG, Bosanquet FD. *The brain-stem lesions in Parkinsonism*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1953; 16:213-226
4. Ehringer H, Hornykiewicz O. *Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems*. Klin Wochenschr. 1960; 38:1236-1239
5. Birkmayer W, Hornykiewicz O. *Der L-3, 4-Dioxyphenylalanin (= DOPA) - Effekt bei der Parkinson-Akinese*. Wien Klin Wochenschr. 1961; 73:787-788
6. Koller WC. *Levodopa in the treatment of Parkinson's disease*. Neurology. 2000; 55:2-7; discussion 8-12
7. Benabid AL, Koudsie A, Benazzouz A et al. *Deep brain stimulation for Parkinson's disease*. Adv Neurol. 2001; 86:405-412

8. Ehringer H, Hornykiewicz O. *Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems*. Klin Wochenschr. 1960; 38:1236-1239
9. Birkmayer W, Hornykiewicz O. *Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (=DOPA) - Effekt bei der Parkinson-Akinese*. Wien Klin Wochenschr. 1961; 73:787-788
10. Koller WC. *Levodopa in the treatment of Parkinson's disease*. Neurology. 2000; 55:2-7; discussion 8-12
11. Alves, Guido. *Clinical Disease Progression in Parkinson's Disease*. Universitetet i Bergen, 2006
12. Braak H, Del Tredici K, Rub U et al. *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease*. Neurobiol Aging. 2003; 24:197-211
13. Greenfield JG, Bosanquet FD. *The brain-stem lesions in Parkinsonism*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1953; 16:213-226
14. Jellinger KA. *Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway*. Mol Chem Neuropathol. 1991; 14:153-197
15. Zigmond MJ, Abercrombie ED, Stricker EM. *Partial damage to nigrostriatal bundle: compensatory changes and the action of L-dopa*. J Neural Transm Suppl. 1990; 29:217-232
16. Jankovic J, McDermott M, Carter J et al. *Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort*. The Parkinson Study Group. Neurology. 1990; 40:1529-1534
17. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. *The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases*. Adv Neurol. 1993; 60:595-599

18. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. *How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community?* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 73:529-534
19. *Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease.* Mov Disord. 2001; 16:507-510
20. Aarsland D, Perry R, Brown A et al. *Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study.* Ann Neurol. 2005; 58:773-776
21. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. *Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease.* Neurology. 2001; 57:1497-1499
22. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. *A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease.* Arch Neurol. 1993; 50:140-148
23. Hoehn MM, Yahr MD. *Parkinsonism: onset, progression and mortality.* Neurology. 1967; 17:427-442
24. Fahn S, Elton RL. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale.* In: Fahn S, Marsden CD, Calne DM, Lieberman A, eds. *Recent development in Parkinson's disease.* Florham Park, NJ: MacMillan Health Care Information, 1987; 153-163
25. Ravina B, Eidelberg D, Ahlskog JE et al. *The role of radiotracer imaging in Parkinson disease.* Neurology. 2005; 64:208-215
26. Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D et al. *Decreased single-photon emission computed tomographic [123I] beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease.* Ann Neurol. 1995; 38:589-598
27. Ribeiro MJ, Vidailhet M, Loc'h C et al. *Dopaminergic function and dopamine transporter binding assessed with positron emission tomography in Parkinson disease.* Arch Neurol. 2002; 59:580-586 Benamer HT, Patterson J, Wyper DJ et al. *Correlation*

of Parkinson's disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT striatal uptake.

Mov Disord. 2000; 15:692-698

28. Dietrichs, Espen og Beiske, Antonie G *Den lille parkinsonboken bind I og II*, 2005

29. Red.: Gjerstad, Leif, Skjeldstad, Ola Hunsbeth og Helseth, Eirik Nevrologi og
Nevrokirurgi – Fra barn til voksen, 3. utg. 2003

30. Jan Petter Larsen. *Diagnostikk og behandling av parkinsonisme hos sykehjemspasienter*. Tidsskriftet 12/2005

31. *Prevalence and Characteristics of Dementia in Parkinson Disease An 8-Year Prospective Study*. Dag Aarsland, MD, PhD; Kjeld Andersen, MD, PhD; Jan P. Larsen, MD, PhD; Anette Lolk, MD, PhD *Arch Neurol*. 2003; 60:387-392.

32. Quinn N. *Parkinsonism - recognition and differential diagnosis*. *Bmj*. 1995; 310:447-452

33. *Abnormalities of Ocular Motor Movement in Patients with Parkinson's Disease*. Choi KJ, Kim JW, Kim SJ, Kim SR, Kim KJ, Park JW, Park KW. Department of Neurology, College of Medicine, Dong-A University

34. Jellinger, Seppi, Wenning, & Poewe, 2002.

35. Gosal D, Ross OA, Toft M. *Parkinsonsons disease: the genetics of a heterogeneous disorder*. *Eur.J Neurol*. 2006; 616-27